

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**JP06316573**  
**NEW SULFOXIDE**  
**HAESSLE:AB**

**Inventor(s): ; BRAENDSTROEM ARNE E LINDBERG PER L ; WALLMARK BJOERN**  
**Application No. 05268822, Filed 19931027, Published 19941115**

**Abstract:** PURPOSE: To obtain the new compound useful as a starting material for the preparation of sulfenamide salts having therapeutic properties of a gastric acid secretion inhibitory activity or a gastrointestinal cell protective activity.

CONSTITUTION: The compound of formula I {R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> and R<sup>4a</sup> are each H-, F-, Cl-substituted alkyl, alkoxy, halogen, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -COR [R is (cyclo) alkyl, aryl or, arylalkyl], COOR, aryl, aryloxy, arylalkoxy or the like; R<sup>5a</sup> and R<sup>6a</sup> are joined together to form 3C alkylene chain; R<sup>7a</sup> is H, alkyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy or the like; R<sup>8a</sup> is H, alkyl or the like}, e.g. 2-[8-quinoliny]-sulfinyl-1H-benzimidazole. The compound illustrated is obtained by reacting a 2-[8-quinoliny]-thio-1H-benzimidazole with a chloroperbenzoic acid.

**Int'l Class:** C07D40112; A61K031435 A61K03144 A61K03147 C07D47104 C07D49104  
C07D491048 C07D491052 C07D49504 C07D49504 C07D49504 A61K03154 C07D51314 C07D51316  
C07D51322 C07D40112 C07D21300 C07D23500 C07D40112 C07D21500 C07D23500 C07D40112  
C07D21700 C07D23500 C07D40112 C07D22100 C07D23500

**Priority: ; SE 84 8403179 19840613**

**MicroPatent Reference Number: 000328414**  
**COPYRIGHT: (C) 1994JPO**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-316573

(43) 公開日 平成6年(1994)11月15日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 3 5	7602-4C		
A 6 1 K 31/435	A E D	9454-4C		
31/44	A C J	9454-4C		
31/47	A C L	9454-4C		
C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z	7602-4C		

審査請求 有 発明の数 1 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-268822  
 (62) 分割の表示 特願昭60-126398の分割  
 (22) 出願日 昭和60年(1985)6月12日  
 (31) 優先権主張番号 8403179-8  
 (32) 優先日 1984年6月13日  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 391025408  
 アクチエボラゲット・ヘツスレ  
 AKTIE BOLAGET HASSL  
 E  
 スウェーデン国エス-43153ミヨルンダー  
 ル、ケツラガタン5  
 (72) 発明者 アーネ・エロフ・ブレンドストリヨーム  
 スウェーデン国エス-415 06イヨーテボ  
 ルイ、アンデルスマツツソンスガタン13ベ  
 ー  
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

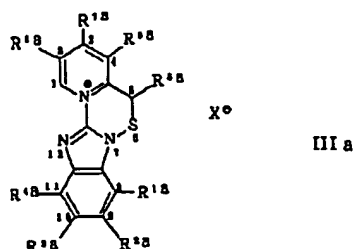
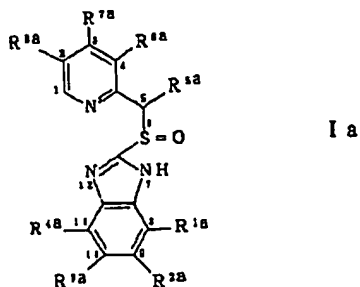
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なスルホキシド

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 I a の化合物。

【効果】 該化合物は胃腸の炎症性疾患の治療に有用な  
 式 III a の化合物を製造する際の出発物質として有用で  
 ある。



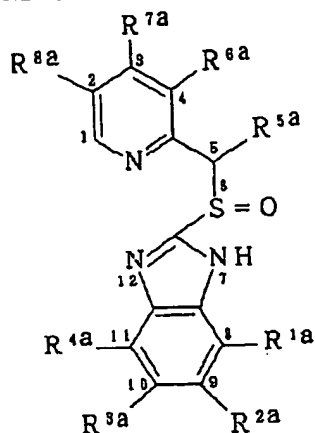
【式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup> は水素、(ク  
 ロロ、もしくはフルオロ) アルキル基、(クロロ、もし  
 くはフルオロ) アルコキシ基、ハロゲン、CN、C  
 F<sub>3</sub>、アリール基、ベンゾイル基、シクロプロピルカル  
 ボニル基等であり、あるいは隣接する二つの基とそれら  
 が結合しているベンズイミダゾール環の炭素原子とが一  
 緒になって5員～7員環を形成してもよく、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>  
 は水素またはアルキル基、もしくは一緒になってC  
 3 のアルキレン鎖を形成し、R<sup>7a</sup> は水素、アルキル  
 基、アルコキシ基等、R<sup>8a</sup> は水素またはアルキル基で  
 あるか、あるいは一緒になって-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-  
 (但し、Z=O, S, CH<sub>2</sub>; p=2, 3, 4) 等を形  
 成する]

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式I a

【化1】



I a

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ は同一または異なり、水素、弗素もしくは塩素によって任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接する $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にあって単環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であってよく、かつNおよびOから選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好ましくはFまたはC1、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によって任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒になって1もしくは2個のオキシ基( $-C=O-$ )を形成しており、そしてもしも $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にあって2個の環を形成しているときは、それらは互いに縮合していてよく、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は3個の炭素原子を有するアルケニレン鎖の形成により結合しており、 $R^{7a}$ は水素、アルキル、アルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、 $R^{8a}$ は水素またはアルキル基であり、または $R^{7a}$ と $R^{8a}$ とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にあって環を形成しており、その環において、 $R^{7a}$ および $R^{8a}$ によって構成された部分は $-CH=CH-CH=C$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-CH(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-NH-CH=CH-$ 、 $-N(CH_3)-CH=CH-$ または $-S-(CH_2)_p-$ であり、そしてpは2、3または4であり、O、SおよびN原子は常に化合物I aの位置3に結合しており、Rはアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキル基である)で表される化合物。

2

【発明の詳細な説明】

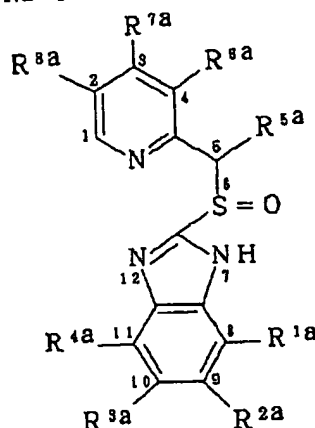
【0001】

【発明の目的】本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、特に胃酸分泌の抑制および胃腸細胞を保護する作用をもたらすことにおいて重要な治療特性を有するスルフェンアミド塩を製造する際の出発物質として有用である新規なスルホキシドに関する。

【0002】すなわち、本発明は次の一般式I a

【化2】

10



I a

20

30

40

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ は同一または異なり、水素、弗素もしくは塩素によって任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接する $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にあって単環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であってよく、かつNおよびOから選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好ましくはFまたはC1、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によって任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒になって1もしくは2個のオキシ基( $-C=O-$ )を形成しており、そしてもしも $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にあって2個の環を形成しているときは、それらは互いに縮合していてよく、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は3個の炭素原子を有するアルケニレン鎖の形成により結合しており、 $R^{7a}$ は水素、アルキル、アルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、 $R^{8a}$ は水素またはアルキル基であり、または $R^{7a}$ と $R^{8a}$ とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にあって環を結合しており、その環において、 $R^{7a}$ および $R^{8a}$ によって構成された部分は $-CH=CH-CH=C$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2(CH_2)_p-$ 、 $-O-$

50

3

4

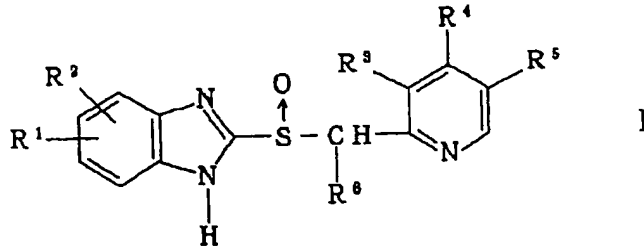
CH=CH-, -NH-CH=CH-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-または-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、そしてpは2、3または4であり、O、SおよびN原子は常に化合物I aの位置3に結合しており、Rはアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキル基であ \*

\*る)で表される化合物である。

[0003]

【従来の技術】例えばヨーロッパ特許出願EP-A1-0005129号に記載されているように、一般式I

【化3】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なり、いずれの位置にあってもよい水素、アルキル、ハロゲン、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アルコキシまたはアルカノイルであり、R<sup>6</sup>は水素、メチルまたはエチルであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なり、各々水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシであるが、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は全ての水素であることはなく、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の2個が水素であるときには3個目のR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はメチルではない)を有するベンズイミダゾール型のスルホキシドおよびこれらの製薬的に許容しうる塩は公知である。これらの一般式Iを有する化合物は、胃腸疾患の治療に使用することができる。

【0004】これらの化合物は、胃酸分泌を抑制し、更に胃細胞の保護作用をも有することが知られている。これらはその抗分泌作用を有することから、消化性潰瘍の治療に使用することができる。

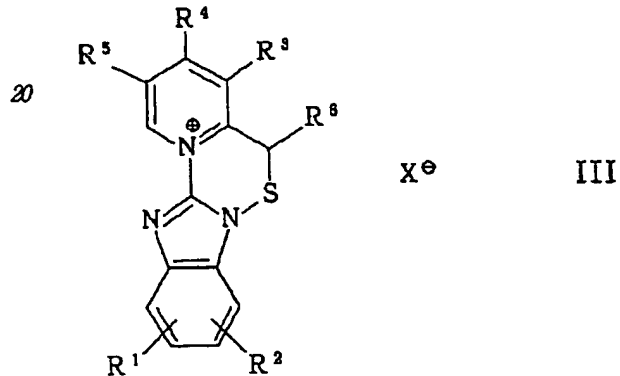
【0005】一般式Iを有する置換されたベンズイミダゾールの抗分泌活性は、胃のH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPアーゼ、即ち胃の中へ陽子を放出する働きをする酵素の抑制を介して発現されることが見出されている。この酵素は胃粘膜の壁細胞中に局在している。

【0006】しかしながら、一般式Iを有する化合物のこの生体内抑制作用は、これらの化合物そのものによつて

※てではなく、1以上の減成生成物によつてもたらされている。

【0007】本発明により、驚くべきことに、一般式Iを有するスルホキシドの上記の減成反応は、一般式III

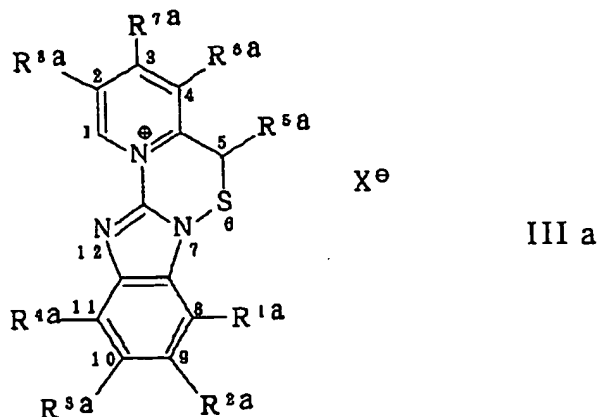
【化4】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は上記と同様であり、X<sup>-</sup>は製薬的に許容しうるアニオンである)を有する、新規なスルフェンアミドへの複雑な変換反応であることが見出された。

【0008】本発明の式I aの化合物から製造される化合物は一般式III a

【化5】



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は同種または異種であつて、水素、弗素もしくは塩素によって任意的に完

全にまたは優勢に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR、

-COOR、アリール基、アリールオキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接するR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にあって単環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であってよく、またNおよびOから選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好ましくはFまたはCl、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によって任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒になって1もしくは2個のオキシ基(-C=O-)を形成しており、そしてもしもR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にあって2個の環を形成しているときは、それらは互いに縮合してよく、R<sup>5a</sup>は水素またはアルキル基であり、R<sup>6a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>5a</sup>とR<sup>6a</sup>とが互いに結合してアルキレン鎖を形成しており、R<sup>7a</sup>は水素、アルキルアルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、R<sup>8a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>8a</sup>とR<sup>7a</sup>とがまたはR<sup>7a</sup>とR<sup>8a</sup>とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にあって環を形成しており、その環において、R<sup>6a</sup>およびR<sup>7a</sup>またはR<sup>7a</sup>およびR<sup>8a</sup>によって構成された部分は-CH=CH-CH=CH-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-O-CH=CH-、-NH-CH=CH-、-N(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-または-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、そしてpは2、3または4であり、O、SおよびN原子は常に化合物III aの位置3に結合しており、Rはアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキル基であり、X<sup>-</sup>は製薬的に許容しうるアニオンである)を有する化合物である。

【0009】R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>およびRがアルキル基を表わす場合、好ましくは1~7個の炭素原子、特に好ましくは1~4個の炭素原子を有する低級アルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルまたはイソブチルである。

【0010】R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>およびR<sup>7a</sup>がアルコキシ基を表わす場合、好ましくは1~7個の炭素原子、特に好ましくは1~3個の炭素原子を有する、低級アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシまたはイソプロポキシである。

【0011】R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がハロゲンを表わす場合、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨードである。

【0012】R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>およびRがアリール基を表わす場合、好ましくは10個以下の炭素原子、

特に好ましくは6個以下の炭素原子を有するフェニル等である。

【0013】R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がアリールオキシ基を表わす場合、好ましくは10個以下の炭素原子、特に好ましくは6個以下の炭素原子を有するフェノキシ等である。

【0014】R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がアリールアルコキシ基を表わし、かつRがアリールアルキル基を表わす場合、好ましくは、各々アリール基中に10個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基またはアルキル基中に1~7個の炭素原子を有し、特に好ましくは、各々アリール基中に6個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基またはアルキル基中に1~3個の炭素原子を有する基であり、例えばフェニルメトキシおよびフェニルメチルである。

【0015】R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>が3個の炭素原子を有するアルケニレン鎖を表わし、キノリン環を形成していることが特に好ましい。

【0016】R<sup>7a</sup>がアルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基を表わす場合、好ましくは2~5個の炭素原子、特に好ましくは3個の炭素原子を有する。

【0017】Rがシクロアルキル基を表わす場合、好ましくは3~10個の炭素原子、特に好ましくは3個の炭素原子を有する。

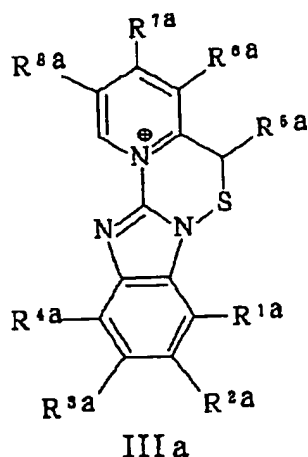
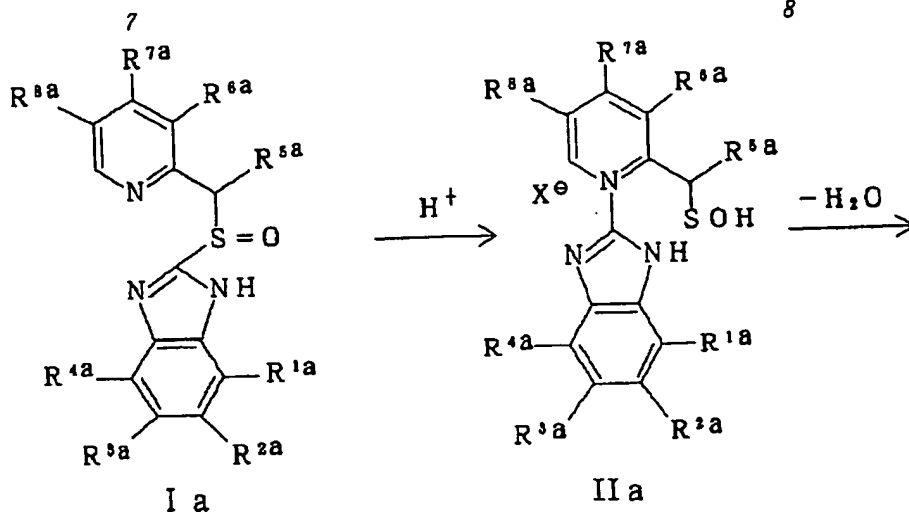
【0018】一般式III aを有する化合物の中でも好ましいものはR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>の少なくとも2個が水素であり、残る1または2個がメチル基であり、R<sup>6a</sup>が水素であり、R<sup>6a</sup>およびR<sup>8a</sup>の少なくとも1個がメチル基であり、R<sup>7a</sup>が水素またはメトキシ基であるものである。

【0019】式III aの特に好ましい化合物は、2,4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ピリド〔1', 2': 4, 5〕〔1, 2, 4〕チアジアジノ〔2, 3-a〕ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレートおよび2,4-ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド〔1', 2': 4, 5〕〔1, 2, 4〕チアジアジノ〔2, 3-a〕ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレートの異性体混合物である。

【0020】一般式III aを有する化合物は強力な酵素抑制物質であり、主としてH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPアーゼ酵素を抑制する物質である。更に、該化合物は、胃腸の細胞保護作用を有する。該化合物は、適当な医薬品組成物の形態として治療に使用することができ、主として、胃障害、例えば、胃炎、胃および十二指腸潰瘍等を含む胃腸の炎症性疾患などの治療に用いることができる。これら化合物は、更に、胃腸の細胞保護剤として使用することもできる。

【0021】上記の一般式III aを有する化合物は、下記の方法によって製造することができる。

【化6】



【0022】一般式I aを有するスルホキシドを投与した場合、それ自体も生体内抑制物質であるスルフェン酸II aを経て変換反応が進行するものと思われる。しかしながら、このスルフェン酸は単離することができない化合物であると思われる。スルホキシドからスルフェンアミドへの変換は、2つの異なる経路、即ち、

- a) 酸触媒下経路および
- b) 非-酸触媒下経路

を経て進行する。しかし、どちらの経路を経ても、同一のスルフェンアミドIII aが得られる。

【0023】一般式III aを有する化合物の製造に特に好ましい酸は、 $HPF_6$ 、 $HBF_4$ 、 $HAuCl_4$ およびHClである。

【0024】一般式II aを有する化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

【0025】方法a) 一般式I aを有するスルホキシド0.005モルを37℃において $CH_3OH$ 中の0.2M HCl 50ml (HCl 1mlおよび $CH_3OH$  49ml) に溶解せしめ、7分間攪拌する。 $HPF_6$ 、 $HBF_4$ または $HAuCl_4$ の酸1mlを加え、得られる溶液を10℃に冷却する。一般式III aを有するスルフェンアミドの結晶が沈殿し、それを濾別し乾燥する。

【0026】方法b) 一般式I aを有するスルホキシド

0.005モルを $CH_3OH$ 中の0.2M HCl 50ml (HCl 1mlおよび $CH_3OH$  49ml) に37℃において溶解せしめ、7分間攪拌する。得られる溶液を冷却することにより、一般式III aを有するスルフェンアミドがCl<sup>-</sup>塩として沈殿する。この沈殿物を濾別し乾燥する。

【0027】方法c) 一般式I aを有するスルホキシド0.01モルを0.2Mのメタノール性 $HBF_4$  100ml (50% $HBF_4$  2.5mlおよび $CH_3OH$  97.5ml) 中に37℃において溶解せしめ、2分間攪拌する。 $MeOH$  50mlを加え、次いでその混合物を37℃において更に3分間攪拌する。その混合物を5℃に冷却する。一般式III aを有するスルフェンアミドの結晶が沈殿し、それを濾別し乾燥する。

【0028】更に、式III aのスルフェンアミドを活性成分として含有する医薬品組成物；該スルフェンアミドの療法における使用、特に哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための使用；該スルフェンアミドの哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患の予防および治療における使用；式III aの化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を抑制するための方法；式III aの化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症

性疾患を治療するための方法；および式III aの化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための方法も提供された。

【0029】臨床用には、式III aの化合物を経口、直腸、非経口またはその他の形式の投与のための医薬品製剤に調製して用いる。該医薬品製剤は、式III aの化合物を製薬的に許容しうる担体と組み合わせて含有する。担体は固体、半固体もしくは液体希釈剤、またはカプセルの形態であることができる。これらの医薬品製剤もまた本発明の対象である。通常、活性化合物の量は製剤の 10 0.1~95重量%である。

【0030】式III aの化合物を含有する医薬品製剤を経口投与用の投与単位の形態に調製する場合、各化合物を固体、粒状担体、例えばリン酸カルシウム、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチン、ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスなどと混合することができる。次いでこの混合物を処理して顆粒 20 とし、または圧縮して錠剤とする。錠剤は適当な被膜形成物質で塗膜することができる。

【0031】一種または一種以上の式III aの活性化合物と適当なソフトゼラチンカプセル用賦形剤との混合物を含有するカプセルを用い、ソフトゼラチンカプセルを製造することができる。また、活性化合物を固形粒状担体、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモ澱粉、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わせて含有するハードゼラチンカプセルとすることもで 30 ける。

【0032】経口投与形態とする場合、腸溶被覆剤の形(enteric coated)とすることができる。この腸溶被覆剤は、製薬的に許容しうる腸溶被覆物質例えばミツロウ、セラックまたはアニオンフィルム形成ポリマー、例えばフタル酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマー等から選ばれたものであり、好ましくは適当な可塑剤と組み合わせて用いる。活性化合物を含有する錠剤または顆粒を、含有する化合物の種類別 40 に、または活性化合物の含有量別に区別するため、上記の被覆に種々の色素を加えることができる。

【0033】活性物質の典型的な投与量は、種々の要因、例えば各患者毎の必要量、投与の方法および疾患の違いに応じ、広範囲に変化する。通常、経口および非経口投与量は活性物質 1~400mg/日の範囲で変化する。

【0034】

【実施例】本発明化合物は下記の方法に従って製造した。

【0035】i) 2-[8-キノリニル]-チオ-1H-ベンズイミダゾールの製造  
エタノール(250ml)中の塩酸8-メルカプトキノリン(5.00g、0.025モル)に濃HCl(2.25ml)および2-クロロベンズイミダゾール(3.86g、0.025モル)を添加した。この混合物を一晩還流した。2M NaOHを添加してpHを13.0に調整した。溶媒成分を蒸発させて除去した。得られた混合物を氷水上に注いだ。濾過およびCH<sub>3</sub>CNからの再結晶により、目的とする生成物(4.50g、65%)を得た。融点215℃。

【0036】ii) 2-[8-キノリニル]-スルフィニル-1H-ベンズイミダゾールの製造  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)中に溶解し、-10℃に冷却した8.2% m-クロロ過安息香酸(3.42g、0.016モル)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150ml)中に溶解した2-[8-キノリニル]-チオ-1H-ベンズイミダゾール(4.50g、0.016モル)に、温度を-5℃に維持しながら、攪拌下で添加した。-5℃で10分間攪拌を続けた。このCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-溶液を、水(100ml)に溶解した。NaHCO<sub>3</sub>(2.69g、0.032モル)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、次いで溶媒を蒸発させて除去した。CH<sub>3</sub>CNを残留物に添加し、得られた混合物を攪拌下で熱した。沈殿を濾別し、熱したCH<sub>3</sub>CNで洗浄し、目的とする生成物(2.40g、51%) (融点、205℃)を得た。

【0037】参考例1A+1B

2,4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3-a]ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレート(1A)および2,4-ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3-a]ベンズイミダゾール-13-イウムテトラフルオロボレート(1B)(異性体混合物)

方法a

5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.72g、0.005モル)を0.2Mメタノール性HCl(50ml)(濃HCl 1mlおよびCH<sub>3</sub>OH 49ml)中に溶解し、37℃で7分間攪拌した。濃HBF<sub>4</sub>(1ml)を添加し、得られた溶液を10℃に冷却した。目的とする異性体スルフェンアミド生成物の混合物を結晶性物質として濾別し、乾燥した。収量：1.25g(60%)、NMRによる分析の結果を表2に表わす。

【0038】方法b

5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(3.45g、0.01モル)を 50



## 11

0.2Mメタノール性 $\text{HBF}_4$  (100ml) (50% $\text{HBF}_4$  2.5mlおよび $\text{CH}_3\text{OH}$  97.5ml)中に溶解し、37℃で2分間攪拌した。更にメタノール (50ml)を添加し、得られた混合物を37℃で更に3分間攪拌した。得られた混合物を5℃に冷却したところ、目的とする異性体スルフェンアミド生成物の混合物 (1A+1B)が沈殿した。異性体混合物の形態の生成物を濾別し、乾燥した。収量は3.3g (79%)であった。NMRによる分析の結果は表2に表わす。

## 【0039】参考例11

3-メトキシ-4,9,10-トリメチル-5H-ピリド (1',2':4,5) [1,2,4]チアジアジノ [2,3-a]ベンズイミダゾール-13-イウムクロライド (11)

(方法b) 5,6-ジメチル-2-[[ (4-メトキシ-3-メチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.60g, 0.005モル)を0.2Mメタノール性HCl (50ml) (濃HCl 1mlおよび $\text{CH}_3\text{OH}$  49ml)中に溶解し、37

## 12

℃で7分間攪拌した。得られた溶液を冷却し、目的のスルフェンアミド塩を沈殿させた。生成物を濾別し乾燥した。収量は0.3g (17%)であった。NMRによる分析結果を表2に表わした。

## 【0040】参考例12

ベンズイミダゾ [1,2-b]ピリド [1,2,3-d\_e] [1,2,4]ベンゾチアジアジノ-14-イウム,ヘキサフルオロホスフェート (12)

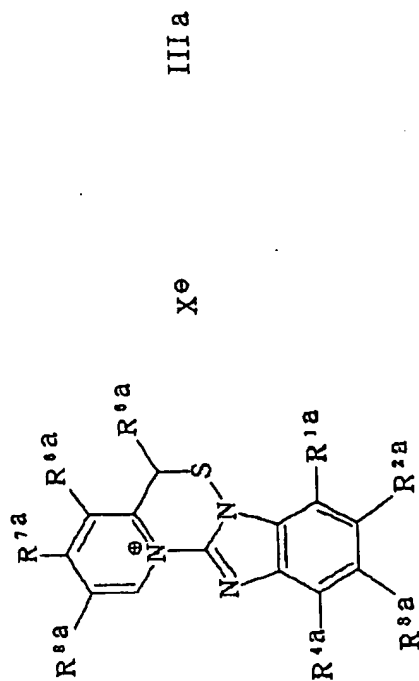
(方法a) 2-〔8-キノリニル〕-スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール (1.50g, 0.005モル)を0.2Mメタノール性HCl (50ml) (濃HCl 1mlおよび $\text{CH}_3\text{OH}$  49ml)中に溶解し、得られた溶液を37℃で7分間攪拌した。濃 $\text{HPPF}_6$  (1ml)を添加し、得られた溶液を10℃に冷却した。目的とするスルフェンアミド塩を結晶性物質として濾別し、乾燥した。融点199℃。

## 【0041】

## 【表1】

表 1

式IIIaで表わされる化合物の典型例



(8)

特開平6-316573

参考 例(No.)	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8a</sup>	X	同定方法 (融点又はNMR)
1A	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	NMR
1B	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	NMR
2A	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	NMR
2B	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	NMR
3A	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	NMR

[0043]

表1つづき

参考 例No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8a</sup>	X <sup>9</sup>	同定方法 (融点又はNMR)
3B	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	NMR
4	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	NMR
5	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	NMR
6	H	H	H	H	H	H	H	H	BF <sub>4</sub>	225
7A	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	BF <sub>4</sub>	NMR
7B	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	BF <sub>4</sub>	NMR
8	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	BF <sub>4</sub>	NMR
9	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>	187
10	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>	NMR
11	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	Cl	NMR
12	H	H	H	H	=CH-CH=CH-	=CH-CH=CH-	H	H	BF <sub>4</sub>	199
13	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	NMR
14	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>	215
15	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	Cl	170
16	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	
17	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	
18	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	
19	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	

表 1 つづき

参考 例No.	$R^{1a}$	$R^{2a}$	$R^{3a}$	$R^{4a}$	$R^{5a}$	$R^{6a}$	$R^{7a}$	$R^{8a}$	$X^{\ominus}$	同定方法 (融点又はNMR)
20	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{PF}_6$	17
21	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$\text{BF}_4$	
22	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{AuCl}_4$	
23	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	Cl	
24	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	Cl	
25	H	H	H	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{BF}_4$	
26	H	H	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{AuCl}_4$	
27	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{PF}_6$	
28	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$-\text{CH}_3$	Cl	
29	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{AuCl}_4$	
30	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	Cl	
31	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{PF}_6$	
32	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	$\text{BF}_4$	
33	H	H	$-\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	Cl	
34	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{PF}_6$	
35	H	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	$\text{BF}_4$	



40 [表 4]

[0045]

表 1 つづき

同定方法  
(融点又  
はNMR)

参考  
例No.

<u>R<sup>1a</sup></u>	<u>R<sup>2a</sup></u>	<u>R<sup>3a</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>5a</sup></u>	<u>R<sup>6a</sup></u>	<u>R<sup>7a</sup></u>	<u>R<sup>8a</sup></u>	<u>X<sup>9</sup></u>	同定方法 (融点又 はNMR)
H	H	-O- 	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	
H	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	
H	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	
H	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	AuCl <sub>4</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Cl	
H	-CH <sub>3</sub>	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	

40 [表5]


(11)

特開平6-316573

20

表 1 つづき

同定方法  
(融点又はNMR)

参考 例No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8a</sup>	X <sup>e</sup>
51	H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>
52	H	-OCH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>
53	H	-OCH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>
54	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CN	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	AuCl <sub>4</sub>
55	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CN	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
56	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
57	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>
58	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>
59	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-Cl	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>
60	H	-Cl	-Cl	-Cl	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
61	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	AuCl <sub>4</sub>
62	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
63	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>
64	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>
65	H	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
66	H	H		H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>

[0047]

表 1 つづき

同定方法  
(融点又はNMR)

参考 例No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8a</sup>	X <sup>e</sup>
67	H	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>
68	H	H	-Br	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>
69	H	-CH <sub>3</sub>	-C(O)OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	PF <sub>6</sub>
70	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>
71	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
72	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>
73	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>
74	H	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>
75	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	PF <sub>6</sub>
76	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl
77	H	H	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCl <sub>4</sub>
78	H	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>
79	H	H	-Cl	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>
80	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	PF <sub>6</sub>
81	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	PF <sub>6</sub>
82	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	Cl
83	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	BF <sub>4</sub>
84	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-	H	PF <sub>6</sub>

(13)



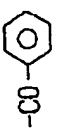
特開平6-316573

24

23

〔0048〕  
〔表8〕

表1つづき

参考 例No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8a</sup>	X <sup>e</sup>	同定方法 (融点又はNMR)
85	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	PF <sub>6</sub>	
86	H	-OCF <sub>3</sub> CHO-		H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>6</sub>	
87	H	-OCF <sub>3</sub> CHO-		H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>6</sub>	
88	H	-OCF <sub>2</sub> O-		H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Br	
89	H	-OCF <sub>2</sub> O-		H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	
90	H	-OCF <sub>2</sub> O-		H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	
91	H	-OCF <sub>2</sub> CFC10-		H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>	
92	H	-CO- 	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	
93	H	-CO- 	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	I	
94	H	-CO- 	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	BF <sub>4</sub>	
95	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>6</sub>	
96	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	
97	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	
98	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	

40

(14)

特開平6-316573

26

25



【0049】参考例1～5、7、8、10、11および  
13による化合物の同定データを、下記の表2に示す。

【0050】

【表9】

同定方法  
(融点又はNMR)

表1つづき

参考 例No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8a</sup>	X <sup>e</sup>
99	H	OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Br
100	H	OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	Cl
101	H	OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>
102	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>6</sub>
103	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>6</sub>
104	H	OCHF <sub>2</sub>	OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>8</sub>
105	H	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PF <sub>8</sub>

10

20

30

表 2

参考例による化合物	NMRデータ(90 MHz)	
	$\delta$ ppm (CD <sub>3</sub> CN)	
1A } 異性体混合物	2.53(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.37(s, 3H), 4.90(s, 2H), 6.97~7.83(m, 3H), 9.30(s, 1H)	
1B }		
2A } 異性体混合物	2.53(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.37(s, 3H), 4.90(s, 2H), 7.0~7.83(m, 3H), 9.30(s, 1H)	
2B }		
3A } 異性体混合物	2.50(s, 3H), 2.60(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.30(s, 3H), 4.83(s, 2H), 7.0~7.80(m, 3H), 9.30(s, 1H)	
3B }		
4	2.50(s, 3H), 2.63(s, 3H), 4.37(s, 3H), 4.87(s, 2H), 7.30~7.60(m, 3H), 7.6~8.0(m, 1H), 9.37(s, 1H)	
5	2.47(s, 3H), 2.60(s, 3H), 4.33(s, 3H), 4.87(s, 2H), 7.10~7.70(m, 3H), 7.73~8.0(m, 1H), 9.37(s, 1H)	
7A } 異性体混合物	1.57(d, 3H), 2.50および2.53(2s, totally 3H), 5.20(q, 1H), 7.27~7.50(m, 2H), 7.60~7.83(m, 1H), 8.13~8.33(m, 2H), 8.70~8.97(m, 1H), 9.67(d, 1H)	
7B }		
8	1.60(d, 3H), 2.47(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.23(q, 1H), 7.50(s, 1H), 7.77(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.90(d, 1H), 9.80(d, 1H)	
10	2.46(s, 9H), 4.30(s, 3H), 4.83(s, 2H), 7.40~7.80(m, 3H), 9.50(d, 1H)	
11	2.43(s, 6H), 2.47(s, 3H), 4.30(s, 3H), 4.97(s, 2H), 7.20(s, 2H), 7.40(d, 1H), 9.50(d, 1H)	
13	2.43(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.70(s, 3H), 4.90(s, 2H), 7.50(s, 1H), 7.70(s, 1H), 8.60(s, 1H), 9.47(s, 1H)	

【0051】式IIIaのスルフェンアミドを医薬品製剤中にとりこむ場合の具体例を、下記の例によって示す。

【0052】例 錠剤

3-メトキト-4,9,10-トリメチル-5-H-ピリド (1', 2', : 4, 5) [1, 2, 4] チアジアジノ- [2, 3-a] -ベンズイミダゾール-13-イウムクロライド (250g) を、ミキサー中で、

無水ラクトース 500g

微結晶セルロース 500g

架橋したポリビニルピロリドン 100g

と混合した。ステアリン酸マグネシウム5gを添加し、得られた混合物を圧縮し、各重量が275mgの錠剤とした。

【0053】生物学的試験

1. 生体内における胃のH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPアーゼの抑制  
豚の胃のH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPアーゼを、Biochim. Biophys. 第465巻、311~330頁、1977年に記載されたサツコマニ等による方法に従い、精製した。膜蛋白10μg (上記の引例に記載されている胃腸の断片) を、2mmol/リットルのピペラジニン-N、N-ビス-(2-エタンスルホン酸) 緩衝液 (pH7.4) および最終容量1ml中の濃度10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup>Mの試験化合物と共に培養した。(試験化合物はメタノール中に溶解した。これらのストック溶液の一定部分を1%未満の最終メタノール濃度に希釈した。この溶液自体は酵素活性に影響をおよぼさない) 30分間培養した後、Biochim. Biophys. 第728巻、31~38頁、1983年に記載されたウォールマーク等による方法に従い、残存するH<sup>+</sup>、

K<sup>+</sup>-ATPアーゼ活性を測定した。投与量-感応曲線を作成することにより、半-最大値抑制(IC<sub>50</sub>)における濃度を測定することができた。参考例1Aおよび1Bによる異性体混合物を試験した結果、IC<sub>50</sub> = 6.10<sup>-7</sup>Mが得られた。

【0054】II. 意識のある犬の胃酸分泌に対する生体内抑制作用試験方法

慢性胃フィステルの疾患を有する犬を用いた。それらの犬に外科手術を施し、胃に胃力ニューレを挿入し、試験化合物を十二指腸へ直接投与するための十二指腸フィステルをつくった。手術後4週間の回復期を経た後、一週間に一度、各犬に試験を行った。各試験の前18時間は、食物および水を与えなかった。

【0055】試験化合物を0.5%メトセル<sup>®</sup> (90HG、15,000、ダウ・ケミカル社製)中に懸濁させ、直ちに塩酸を加えてpHを約4に調整し、胃チューブを用いてこの懸濁液を経口投与した。1時間後、ヒスタミンを1時間に400~600nmol/kgの投与量で連続的に注入することにより胃酸分泌を誘発し、胃酸分泌を最大値の約90%とした。胃酸を、胃力ニューレからの自由流出により、2時間、連続30分間試料に収集した。線量計自動滴定機を用い、これらの試料を0.1M NaOHでpH7.0に滴定し、酸の産出量を算出した。それぞれの犬において、試験中の酸の産出量と、媒体のみを与えた場合の対照試験における酸の産出量とを比較することにより、酸分泌の抑制割合を算出した。各化合物について、最大抑制作用を測定した。参考例1A+1Bによる異性体混合物を4μmol/kgの濃度で用いた試

験の結果、40%の抑制が得られた。

【0056】III. 生体内細胞保護作用：ラットにおけるエタノールによって誘発された胃の損傷に対する作用  
2グループのメスのスプラクード・レイラット(190~220g)を用い、一方には試験化合物による試験を、他方には対照試験を行った。試験前24時間は水のみを与え、食物は与えなかった。試験グループの動物には、試験の直前に0.01M HCl中に溶解した試験化合物を経口的に投与し、対照グループの動物には、媒代(0.01M HCl)を1ml/kgの投与量で与えた。5または30分後、ラットに純粋エタノール(胃粘膜の損傷を誘発するための標準試験)1mlを経口的に与えた。

【0057】30分後、ラットを二酸化炭素で窒息死させ、それらの胃を解剖により摘出し、胃粘膜における死損傷の存在を観察した。胃の損傷の長さの合計を試験グループおよび対照グループについて測定したが、それに先立ち、いずれのグループも5および30分前にエタノールで処置した。

【0058】参考例1Aおよび1Bによる異性体混合物を20μmol/kgで試験した場合、損傷の全長は対照試験における全長が11.4cm(5分)および10.4cm(30分)であったのに比較して、5.3cm(5分)および4.4cm(30分)に減少した。このことはED<sub>50</sub>値が20μmol/kgであることを示す。

【0059】上記の生物学的試験により、一般式IIIaを有する化合物は、胃酸分泌を抑制し、また胃腸粘膜の保護作用をも有することがわかる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 491/04		7019-4C		
491/048		7019-4C		
491/052		7019-4C		
495/04	1 0 5 A	9165-4C		
	1 1 1	9165-4C		
	1 1 6	9165-4C		
// A 6 1 K 31/54	A C J	9454-4C		
C 0 7 D 513/14		8415-4C		
513/16		8415-4C		
513/22		8415-4C		
(C 0 7 D 401/12				
213:00		9164-4C		
235:00)		7602-4C		
(C 0 7 D 401/12				
215:00		7019-4C		
235:00)		7602-4C		
(C 0 7 D 401/12				

217:00	7431-4C
235:00)	7602-4C
(C 0 7 D 401/12	
221:00	7431-4C
235:00)	7602-4C

(72)発明者 ベル・レンナート・リンドベルイ  
スウェーデン国エス-436 00アスキム、  
クナツペハル64

(72)発明者 ビヨルン・ヴァルマーク  
スウェーデン国エス-435 00ミヨルンリ  
ツケ、ロードボルタル97